

075-23/CNFV/DFV/DNFD
17 de noviembre de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

REITERAMOS EL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ARTERIAL ASOCIADO AL USO DE CIPROTERONA EN COMBINACIÓN CON ETINILESTRADIOL

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS PARA LA COMBINACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS CIPROTERONA Y ETINILESTRADIOL, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE REITERAR LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La combinación de acetato de ciproterona con etinilestradiol, al igual que otras combinaciones hormonales que contienen progestágenos y estrógenos, han sido asociadas al desarrollo raro, pero bien conocido de tromboembolismo venoso y arterial.

El uso de la combinación de acetato de ciproterona con etinilestradiol conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, comparado a cuando no se utiliza. El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año en el que una mujer empieza a usar la combinación de acetato de ciproterona con etinilestradiol por primera vez o en el que reinicia el uso o se cambia a la combinación de acetato de ciproterona con etinilestradiol después de un intervalo sin tomar comprimidos de por lo menos un mes. El tromboembolismo venoso puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de tromboembolismo venoso es entre 1,5 y 2 veces superior en usuarias de la combinación de ciproterona con etinilestradiol respecto al riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel, y que podría ser similar al que presentan los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.

Es probable que el grupo de usuarias de la combinación de ciproterona con etinilestradiol incluya pacientes que presentan un riesgo cardiovascular mayor e inherente tal como el que se asocia al síndrome ovárico poliquístico.

En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los anticonceptivos hormonales con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio). Los eventos tromboembólicos arteriales pueden suponer una amenaza para la vida o tener un desenlace mortal.

Se debe tener en cuenta que el riesgo de trombosis puede aumentar de forma sinérgica en mujeres que presentan una combinación de factores de riesgo o un factor de riesgo individual de mayor gravedad.

Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de los factores. No se debe prescribir un anticonceptivo oral combinado en caso de un balance beneficio-riesgo negativo. En usuarias de anticonceptivos hormonales, se ha notificado de forma extremadamente rara, casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de accidente cerebrovascular, pueden incluir: dolor y/o inflamación inusual y unilateral en los miembros inferiores; dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo; crisis de disnea de aparición repentina; episodios de tos de inicio repentino; cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida repentina de visión, parcial o completa; diplopía; habla confusa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores, abdomen “agudo”.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la Base de Datos de Registros Sanitarios de Medicamentos, en Panamá se encuentran registrados los siguientes productos comerciales que contienen en su formulación ciproterona más etinilestradiol (Tabla N°1).

Tabla #1: Productos Registrados que contienen ciproterona más etinilestradiol

Nombre comercial	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Isbela Tableta Recubierta	Procaps, S.A.	113419
Dixi 35 Tablet Recubiertas	Laboratorios Recalcine, S.A.	60734
Daniele Comprimidos Recubiertos	Leon Farma, S.A.	81596
Diane 35 Grageas	Schering do Brasil Química e Farmacéutica Ltda.	66472
Diane 35 NF Grageas	Bayer Weimar GmbH und Co. KG	202332
Climene Grageas	Schering do Brasil Química e Farmacéutica Ltda.	65142
Acrea 0.035 mg + 2 mg Comprimidos Recubiertos	Eurofarma Laboratorios, S.A.	101073
Cypress Tablet Recubiertas	Mylan Laboratories Limited	83156

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 17 de noviembre de 2023.

Desde septiembre de 2021 a la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 15 notificaciones de sospechas de reacciones adversas en las que se describen: usos fuera de indicación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mastalgia, cólico, dolor de cabeza y manchas en el rostro.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población realiza las siguientes recomendaciones:

- ❖ Las indicaciones aprobadas en Panamá para la combinación de ciproterona y etinilestradiol son las siguientes:
 - Tratamiento del acné andrógeno-dependiente moderado a severo (con o sin seborrea) y/o hirsutismo en mujeres en edad reproductiva.
 - Para el tratamiento del acné, se debe usar exclusivamente en caso de ausencia de respuesta al tratamiento tópico o a la antibioterapia sistémica.
 - Puesto que la combinación de ciproterona y etinilestradiol también actúa como anticonceptivo hormonal, no debe administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales, ya podría exponer a la paciente a una dosis alta de estrógenos y aumentar el riesgo de tromboembolia.

La monografía del Producto Diane 35 NF describe en las advertencias que, debido al riesgo de tromboembolismo venoso y arterial, la combinación de ciproterona y etinilestradiol **sólo debe utilizarse para el tratamiento de acné moderado a grave**. Diane 35 NF se compone de un progestágeno, acetato de ciproterona y de un estrógeno, etinilestradiol y se administra durante 21 días de un ciclo menstrual. A pesar de que su composición es similar a la de un anticonceptivo oral combinado, **no está indicado para su uso exclusivo como anticonceptivo**.

- ❖ La condición de venta de estos medicamentos es bajo prescripción médica, por lo que no deberá ser dispensado sin que medie la receta médica.

❖ Habrá que sopesar los beneficios del tratamiento con la combinación de ciproterona y etinilestradiol en comparación con los riesgos de tromboembolismo venoso y arterial, considerando la gravedad de cada factor individual o de la presencia de varios factores de riesgo y habrá que conversarlo con cada paciente, antes de que se tome una decisión sobre el inicio de tratamiento con la combinación de ciproterona con etinilestradiol (ver Contraindicaciones). También se debe instruir a la paciente sobre la importancia de la lectura del inserto del medicamento y del seguimiento de los consejos contenidos en el mismo.

❖ Antes del inicio o reinicio de la administración de la combinación de ciproterona con etinilestradiol, habrá que realizar una cuidadosa historia clínica personal y familiar y un examen exhaustivo general y ginecológico, teniendo en cuenta las contraindicaciones, advertencias y precauciones con el fin de identificar enfermedades que deben ser tratadas, así como condiciones de riesgo y la exclusión de un embarazo. Durante el período del tratamiento se recomiendan controles anuales o semi-anuales, donde se deben verificar nuevamente las contraindicaciones (p. ej. un accidente isquémico transitorio) o factores de riesgo (p. ej. antecedentes familiares de tromboembolismo venoso o arterial), ya que los mismos pueden manifestarse por primera vez durante el tratamiento. Estos exámenes incluyen por lo general presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos (incluyendo citología cervical). La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en las directrices establecidas y deben ser acordadas de manera individual.

❖ Antes de cada prescripción se deberán considerar las advertencias y precauciones especiales de empleo.

❖ Es importante advertir a la paciente sobre la información acerca de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, sobre todo acerca de los posibles síntomas de tromboembolismo arterial y tromboembolismo venoso y de los riesgos vasculares conocidos, así como que hacer en el caso de la sospecha de una trombosis.

❖ La combinación de ciproterona y etinilestradiol está **contraindicada** en los siguientes casos:

- Uso concomitante de otro anticonceptivo hormonal.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples, de trombosis venosa o arterial tales como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia grave
- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada (resistencia APC, por ejemplo, en la mutación del factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático (TEV) confirmado o antecedentes familiares (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en alguno de los padres en edad relativamente temprana).
- Migraña con aura focal.
- Valvulopatías trombogénicas.
- Hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de neoplasias malignas de los órganos genitales o de la mama estrógeno-dependiente.

- Meningioma o antecedentes de meningioma.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Lactancia
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

❖ Evite el uso concomitante de la combinación de ciproterona y etinilestradiol con anticonceptivos hormonales, ya que podría exponer a la mujer a una dosis alta de estrógenos y aumentar el riesgo de tromboembolismo.

❖ **Las razones para la interrupción inmediata de la combinación de ciproterona con etinilestradiol:** Se debe informar a la paciente que, en el caso de la aparición de una de las contraindicaciones arriba mencionadas, así como en las situaciones que se describen a continuación debe consultar lo antes posible a un médico quién va a decidir si continua con la administración de la combinación de ciproterona con etinilestradiol:

- Primer episodio, o exacerbación, de cefaleas de tipo migrañoso, o cefaleas inusualmente frecuentes o graves.
- Alteraciones súbitas de la visión o de la audición, u otras alteraciones de la percepción.
- Primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos (como dolores inusuales o inflamación de la/s pierna/s, dolores punzantes al respirar o tos sin motivo aparente). Sensación de dolor o tensión precordial.
- Seis semanas antes de cualquier cirugía mayor programada (abdominal, ortopédica), cualquier cirugía de las piernas, tratamiento médico de las venas varicosas o periodos de inmovilización prolongada, como por ejemplo, después de accidentes o de una intervención quirúrgica. No se debe reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. En caso de cirugía de emergencia, suele estar indicada la profilaxis trombótica, por ejemplo con heparina subcutánea.
- Aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado.
- Aumento de los ataques/crisis epilépticas.
- Aumento significativo de la presión sanguínea.
- Aparición de depresión grave.
- Dolor abdominal superior intenso o hepatomegalia.
- Claro empeoramiento de aquellas enfermedades que se conoce que pueden empeorar durante el uso de anticonceptivos hormonales o durante el embarazo.
- El embarazo es un motivo para detener el tratamiento de forma inmediata, ya que algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales tomados en fases tempranas del embarazo podrían incrementar ligeramente el riesgo de malformaciones fetales, aunque otros estudios han fracasado en su intento de apoyar estos descubrimientos. Por lo tanto, esta posibilidad no puede excluirse.

❖ **El riesgo de acontecimiento tromboembólico venoso aumenta con:**

- La edad; obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- El tabaquismo (el riesgo aumenta con el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar la combinación de ciproterona con etinilestradiol)
- Los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier anticonceptivo hormonal.
- La inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en los miembros inferiores o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, con al menos cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de la combinación de ciproterona con etinilestradiol con antelación.

❖ **Los posibles síntomas de tromboembolismo venoso (Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) incluyen:**

Tromboembolismo venoso	Síntomas
Trombosis venosa profunda	Inflamación unilateral en una pierna o en un pie o a lo largo de una vena en la pierna; sensación de tensión o dolor en una pierna, incluso si se siente solo al estar de pie o caminar; sobrecalentamiento, enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna afectada.
Embolia pulmonar	Dificultad para respirar de aparición repentina e inexplicable, respiración rápida o falta de aliento, intolerancia al esfuerzo; episodios de tos de inicio repentino, eventualmente con esputo con sangre; dolor fuerte y repentino en la caja torácica, que aumenta con la respiración profunda; aturdimiento fuerte, vértigo o ansiedad; taquicardia o arritmia

❖ **El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular aumenta con:**

- La edad
- El tabaquismo (el riesgo aumenta con el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar la combinación de ciproterona con etinilestradiol.
- La dislipoproteinemia
- La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- La hipertensión
- La migraña
- La enfermedad valvular cardíaca
- La fibrilación auricular
- Los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier anticonceptivo hormonal.

❖ **Los posibles síntomas de tromboembolismo arterial incluyen:**

Tromboembolismo arterial	Síntomas
Accidente cerebrovascular	Entumecimiento repentino o debilidad de la cara, de un brazo o de una pierna, sobre todo de un lado del cuerpo; o desorientación repentina; problemas de comprensión o dificultad para pronunciar (hasta afasia); alteraciones visuales repentinas en uno o en ambos ojos (p. ej. visión doble); dificultad repentina para caminar; vértigo o trastornos del equilibrio y de la coordinación; cefaleas repentinas graves y prolongadas sin causas conocidas, pérdida del conocimiento o desmayos con o sin convulsiones.
Infarto del miocardio	Dolor, malestar, sensación de presión, pesadez, opresión o tensión en el pecho, brazo o detrás del esternón; malestares que irradian hacia la espalda, mandíbula, cuello, brazo o estómago; sensación de saciedad, molestias estomacales o náuseas; sudoración, náuseas, vómitos o mareos; sensación de debilidad o de angustia extrema o dificultad para respirar; taquicardia o arritmia.
Otros síntomas de oclusión vascular	Dolor repentino, hinchazón o cianosis ligera de una extremidad; abdomen "agudo"

❖ Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad

intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.

- ❖ Es preciso tener en cuenta el mayor riesgo de tromboembolismo durante el puerperio.
- ❖ Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de la combinación de ciproterona con etinilestradiol (puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede ser la razón para interrumpir inmediatamente el uso de la combinación de ciproterona con etinilestradiol.
- ❖ Debe aconsejarse específicamente a las pacientes de la combinación de ciproterona con etinilestradiol que contacten con su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de la combinación ciproterona con etinilestradiol. Se debe instaurar un método de anticoncepción adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

- ❖ Consulte en la sección de alertas y comunicados, las siguientes notas de seguridad de medicamentos:
 - Nota informativa del 1 de febrero de 2013, titulada: “Revisión del Balance Beneficio Riesgo de los Medicamentos que contienen Acetato de Ciproterona en Combinación con Etinilestradiol.
 - Nota Informativa 1109/CNFV/DNFD de 12 de noviembre de 2013, titulada “Información de Seguimiento: Diane 35”.
 - Nota de Seguridad de Medicamentos 1453/CNFV/DFV/DNFD de 31 de octubre de 2014, titulada “Información para los profesionales de la Salud sobre la Seguridad de Acetato de Ciproterona y etinilestradiol y el riesgo de trombosis venosa.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (Minsa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En línea https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone/ethinylestradiol-containing-medicines-article-107i-procedure-benefits-diane-35-its-generics-outweigh_es.pdf. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
2. Monografía aprobada en Panamá para el Producto Diane 35 NF Grageas fabricado por Bayer Weimar GmbH und Co. KG, de Alemania con Número de Registro Sanitario: 202332. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
3. Informe periódico de Seguridad N° 310 del Producto Diane 35. Periodo del 1 de junio de 2021 al 31 de mayo de 2022. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Monografía del producto Diane Diario 2 mg/0.0035 mg Comprimidos Recubiertos. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
5. Health Canada. En línea. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046421.PDF. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (MHRA). En línea. <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/fd44bd83b80270446451917e3f888a7e0ac92cee>. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
7. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 17 de noviembre de 2023.
8. Base de datos para la consulta de trámite de Registro Sanitario de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 17 de noviembre de 2023.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD-----última línea-----